



①⑨ BUNDE REPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Off nlegung schrift
⑩ DE 42 08 868 A 1

⑤① Int. Cl. 6:
A 61 K 31/35
A 61 K 35/78

②① Aktenzeichen: P 42 08 868.2
②② Anmeldetag: 4. 3. 92
②③ Offenlegungstag: 9. 9. 93

DE 42 08 868 A 1

⑦① Anmelder:
Michaelis, Peter, Dr.med., 81440 Oberursel, DE

⑦② Erfinder:
Antrag auf Nichtnennung

⑤⑥ Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht zu ziehende Druckschriften:

EP 4 59 432 A1
EP 3 73 986 A1
EP 3 59 951 A2

CHEMICAL ABSTRACTS, Vol.112, No.17: 151358c;

EVANS, T.W.;

u.a.: Bleomycin-Induced Lung Injury in the Rat:

Effects of the Platelet-Activating Factor

(PAF) Receptor Antagonist BN 52021 and Platelet

Depletion. In: Environmental Health Perspectives,
Vol.38, 1990, pp.65-69;

ITOKAWA, H.;

et.al.: Antitumor Principles from Ginkgo biloba L. In:
Chem.Pharm.Bull., Vol.35, 1987, pp.3016-3020;

⑤④ Verwendung eines Arzneimittels zur Behandlung von metastatischen Krebserkrankungen

⑤⑦ Die Erfindung betrifft die Verwendung von Ginkgoliden, die aus den Blättern des Ginkgo biloba Baumes gewonnen werden können, zur Therapie metastatischer Krebserkrankungen. Der therapeutische Nutzen liegt in einer Verstärkung des tumorwachstumshemmenden Effektes zytostatischer Chemotherapeutika sowie in einer Verminderung von unerwünschten Wirkungen nach vorheriger Verabreichung der Ginkgolide.

DE 42 08 868 A 1

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen
BUNDESDRUCKEREI 07. 83 308 038/378

3/55

Beschreibung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Ginkgoliden für eine therapeutische Anwendung bei metastatischen Krebserkrankungen.

Präparate auf der Basis eines Trockenextraktes aus Blättern des Ginkgo biloba Baumes werden seit Jahren zur Behandlung verschiedener Formen von Durchblutungsstörungen eingesetzt. Neben oralen Darreichungsformen kommen auch parenterale Darreichungsformen zur Anwendung.

Die therapeutisch eingesetzten Ginkgo biloba Extrakte, wie z. B. das Fertigarzneimittel "Tebonin forte" der Firma Dr. Willmar Schwabe, enthalten ca. 24% Flavonoide, 6% Terpenoide (Ginkgolide A, B, C, Bilobalid), organische Säuren und andere Stoffgruppen.

Für die Ginkgolide wurde eine große Zahl pharmakologischer Effekte beschrieben (P. Braquet et al.: Ginkgolides, J.R. Prous Science Publishers, Barcelona, ISBN: 84-404-1648-2), wobei sich das Ginkgolid B als besonders potenter Antagonist des körpereigenen plättchenaktivierenden Faktors erwiesen hat.

Die Verwendung eines derartigen Ginkgo biloba Trockenextraktes zur Behandlung metastasierender Krebserkrankungen wurde beschrieben (Offenlegungsschrift: P 38 32 056.8), wobei ein potenzierender Effekt der krebswachstumshemmenden Wirkung verschiedener Zytostatikamittel hervorgehoben wurde. Eine Zuordnung dieser Wirkungen zu einzelnen Inhaltsstoffen des Ginkgo biloba Extraktes ist bisher jedoch nicht erfolgt.

Hideji Itokawa et. al Chem. Pharm. Bul. 35(7) 3016-3020 (1987) und Chem. Pharm. Bul. 37(6) 1619-1621 (1989) beschreiben einen direkten hemmenden Effekt von langkettigen Phenolen aus Ginkgo biloba auf Sarkoma 180 ascites bei der Maus.

Die Erfindung besteht in der Verwendung von Ginkgoliden bzw. Ginkgolid B zur Behandlung metastatischer Krebserkrankungen. Es ist hierbei von Bedeutung, daß die Ginkgolide vor der Gabe zytostatischer Chemotherapeutika verabreicht werden. Dieses kann oral wie auch parenteral erfolgen, wobei wegen noch nicht geklärter Bioverfügbarkeit der parenteralen Verabreichung der Vorzug zu geben ist. Eine besonders große Verstärkung des krebswachstumshemmenden Effektes der zytostatischen Chemotherapie läßt sich durch mehrfache vorangehende Verabreichung von Ginkgoliden erzielen.

Die meisten metastasierenden Tumore sind inkurabel. Die Entstehung zytostatikaresistenter Tumorzellen limitiert die Effektivität der Chemotherapie. Bei bestehender Zytostatikaresistenz führt die vorherige Verabreichung von Ginkgolid zu einem erneuten Ansprechen auf das Zytostatikum.

Ginkgolid B führt zu charakteristischen Formveränderungen an der Membran der menschlichen roten Blutzelle. Es ist noch nicht geklärt, ob derartige Membranefekte auch an der Tumorzelle zu beobachten sind und ob diese für den die Chemotherapie verstärkenden Effekt verantwortlich sind.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Arzneimittels zur Behandlung von metastatischen Krebserkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel als Wirkstoff Ginkgolide enthält.
2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet,

daß die Ginkgolide aus Blättern des Ginkgo biloba Baumes gewonnen wurden.

3. Verwendung nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Ginkgolide A, B und C ihrem natürlichen Vorkommen in den Blättern des Ginkgo biloba Baumes entsprechend enthalten sind.

4. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß ausschließlich Ginkgolid B enthalten ist.

5. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verabreichung jeweils vor der Gabe zytostatischer Chemotherapeutika erfolgt.

6. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der tumorwachstumshemmende Effekt zytostatischer Chemotherapeutika verstärkt wird.

7. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die unerwünschten Wirkungen zytostatischer Chemotherapeutika vermindert werden.

8. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verabreichung als intravenöse Gabe erfolgen kann.

9. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Verabreichung per os erfolgen kann.

(19) **FEDERAL REPUBLIC
OF GERMANY**



**GERMAN
PATENT OFFICE**

(12) **Laid-open Specification**

(10) **DE 40 08 868 A1**

(21) Application Number: P42 08 868.2

(22) Date Filed: 3/4/92

(43) Date Laid Open: 9/9/93

(51) Int. Cl.⁵:
A 61 K 31/35
A 61 K 35/78

(71) Applicant:

Michaelis, Peter, Dr. med.,
61440 Oberursal, DE

(72) Inventor:

Request for anonymity

(56) Documents taken into account in the evaluation
of patentability:

EP 4 59 432 A1

EP 3 73 986 A1

EP 3 59 951 A1

CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 112, No. 17:
151358c;

EVANS T. W.;

i. a. Bleomycin-induced Lung Injury in the Rat:
Effects of the Platelet-activating Factor (PAF)

Receptor Antagonist BN 52021 and Platelet
Depletion. In: Environmental Health

Perspectives, Vol. 38, 1990, pp. 65 - 69:

ITOKAWA, H.;

Et al.: Antitumor Principles from Ginkgo biloba

L. In: Chem. Pharm. Bull., Vol. 35, 1987, pp.
3016-3020;

(54) Use of a Drug for the Treatment of Metastatic Cancerous Diseases

(57) The invention relates to the use of ginkgolides which can be obtained from the leaves of the ginkgo biloba tree for the treatment of metastatic cancerous diseases. The therapeutic use lies in an amplification of the tumor growth-inhibiting effect of cytostatic chemotherapeutic agents as well as in a reduction of undesired effects after previous administration of the ginkgolides.

The following specifications are taken from the documents filed by the applicant.

FEDERAL PRESS 07 93 308 036/379 3/55

Description

The invention relates to the use of ginkgolides for a therapeutic application in cases of metastatic cancerous diseases.

Preparations on the basis of a dry extract from leaves of the ginkgo biloba tree have been used for years for the treatment of various forms of disturbances of blood flow. Along with oral forms of administration, parenteral forms of administration also come into use.

The Ginkgo biloba extracts used therapeutically such as, e.g., the drug "Tebonin forte" from the Dr. Willmar Schwabe Company, contain ca. 24% flavonoids, 6% terpenoids (ginkgolides A, B, C, bilobalide), organic acids, and other groups of substances.

For the ginkgolides a large number of pharmacological effects have been described (P. Braquet et al.: Ginkgolides, J. R. Prous Science Publishers, Barcelona, ISBN: 84-404-1648-2), wherein ginkgolide B has proven itself as a particularly potent antagonist of the body's own platelet-activating factor.

The use of this type of dry extract from Ginkgo biloba for the treatment of metastatic cancerous diseases has been described (Laid-open Specification: P 38 32 056.8) wherein a potentiating effect of the cancer growth-inhibiting effect of various cytostatic agents was emphasized. Attribution of these effects to individual constituent substances of the Ginkgo biloba extract has not been done previously.

Hideji Itokawa et al. Chem. Pharm. Bull., Vol. 35(7), 3016-3020 (1987), and Chem. Pharm. Bull., Vol. 37(6), 1619-1621 (1989) describe a direct inhibiting effect of long-chain phenols from Ginkgo biloba on sarcoma 180 ascites in mice.

The invention consists of the use of ginkgolides or ginkgolide B for the treatment of metastatic cancerous diseases. Therein it is of importance that the ginkgolides are administered before the dose of the chemotherapeutic agents. This can be done orally as well as parenterally, where parenteral administration is to be given preference due to still unexplained bioavailability. A particularly high amplification of the tumor growth-inhibiting effect of cytostatic chemotherapeutic agents can be achieved by multiple prior administrations of ginkgolides.

Most metastatic tumors are incurable. The rise of tumor cells resistant to cytostatic agents limits the effectiveness of the chemotherapy. In the case of existing resistance to cytostatic agents the prior administration of ginkgolide leads to a renewed response to the cytostatic agents.

Ginkgolide B leads to characteristic changes in form of the membrane of the human red blood cell. It has still not been made clear whether membrane effects of this type are also to be observed in the tumor cell and whether these are responsible for the effect of amplifying the chemotherapy.

Claims

1. Use of a drug for the treatment of metastatic cancerous diseases **characterized by the fact** that the drug contains ginkgolides as the active ingredient.
2. Use according to claim 1 characterized by the fact that the ginkgolides are obtained from leaves of the Ginkgo biloba tree.
3. Use according to claim 1 characterized by the fact that ginkgolides A, B, and C in accordance with their natural occurrence in the leaves of the Ginkgo biloba tree are contained.
4. Use according to claim 1 characterized by the fact that only ginkgolide B is contained.
5. Use according to claim 1 characterized by the fact that the administration is always done before the dose of the chemotherapeutic agents.
6. Use according to claim 1 characterized by the fact that the tumor growth-inhibiting effect of cytostatic chemotherapeutic agents is amplified.
7. Use according to claim 1 characterized by the fact that the undesired effects of cytostatic chemotherapeutic agents are reduced.
8. Use according to claim 1 characterized by the fact that the administration can be done as an intravenous dose.
9. Use according to claim 1 characterized by the fact that the administration can be done per os.